

Vol 33, No 2
April 2009

Kadar D-dimer pada ibu hamil 65

Kadar D-dimer pada ibu hamil dengan preeklampsia berat dan normotensi di RSUP Dr. Kariadi

A.D. BIRAWA
H. HADISAPUTRO
S. HADIJONO

Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
RSUP Dr. Kariadi
Semarang

Tujuan: Untuk mengetahui dan menganalisis kadar D-dimer sebagai penanda terjadinya preeklampsia berat.

Bahan dan cara kerja: Dari bulan Mei - Agustus 2007 dilakukan penelitian potong lintang secara konsekutif di Poliklinik Hamil (145), Instalasi Gawat Darurat (IGD), Kamar Bersalin RSUP Dr. Kariadi/FK. UNDIP Semarang. Semua ibu hamil dengan umur kehamilan > 20 minggu dan memenuhi kriteria preeklampsia berat dan kriteria normotensi dilibatkan dalam penelitian ini setelah sesuai kriteria inklusi serta mendapatkan penjelasan dan mengikuti persetujuan ikut dalam penelitian. Materi pemeriksaan D-dimer diambil dengan cara pengambilan darah vena sebanyak 3cc yang dicampur lithium heparin. Sampel darah diperiksa kadar D-dimer dengan menggunakan alat CARDIAC D-dimer. Data dianalisis secara deskriptif, uji Mann Whitney dan uji korelasi Spearman menggunakan SPSS for Windows v. 15. Bermakna apabila $p < 0,05$.

Hasil: Diperoleh 60 subjek penelitian, 30 subjek hamil preeklampsia berat dan 30 subjek hamil normotensi. Hasil analisis deskriptif didapatkan variabel umur kehamilan, umur responden, gravida, paritas, kejadian abortus. Rerata kadar D-dimer ibu hamil preeklampsia berat 2,7 (1,07) $\mu\text{g/ml}$ lebih tinggi ($p < 0,001$) dibanding rerata kadar D-dimer ibu hamil normotensi 1,7 (0,51) $\mu\text{g/ml}$. Hasil analisis ROC kadar D-dimer untuk penanda preeklampsia berat diperoleh cut off point 1,85 $\mu\text{g/ml}$ (sensitivitas 80%, spesifisitas 63,3%, Rasio Prevalensi 2,86, $p = 0,001$). Hasil analisis korelasi membuktikan kadar D-dimer berkorelasi sedang dengan tekanan sistolik dan diastolik ibu hamil dengan normotensi dan preeklampsia berat ($r = 0,5$; $p < 0,001$).

Kesimpulan: Cut off point kadar D-dimer sebesar 1,85 $\mu\text{g/ml}$ (sensitivitas 80%, spesifisitas 63,3%, Rasio Prevalensi 2,86, $p = 0,001$). Akurasi kadar D-dimer cukup sensitif tapi kurang spesifik untuk membedakan hamil preeklampsia berat dengan hamil normotensi dibandingkan kriteria klinik.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2009; 33-2: 65-79]

Kata kunci: D-dimer, hamil normotensi, hamil preeklampsia berat

Objective: To determine and analyze D-dimer level as a marker of severe preeclampsia.

Material and methods: A cross sectional study using consecutive samples was done at the Obstetric Clinic (145), Emergency Room (ER) and Delivering Room (VK) of Dr. Kariadi Hospital, Semarang from May to August 2007. All pregnant women with gestational age > 20 weeks and met the criteria for severe preeclampsia and normotension were included in this study after fulfilling the inclusion criteria. All subjects gave informed consent to participate in this study. Samples for D-dimer measurement were taken from 3 cc of venous blood sampling mixed with lithium heparin. D-dimer levels from blood samples were measured by CARDIAC D-dimer device. Data was analyzed descriptively, using Mann-Whitney and Spearman's correlation test based on SPSS for Windows v 15. Level of significance was set at $p < 0.05$.

Results: Sixty subjects were included, 30 were pregnant women with severe preeclampsia, 30 normotensive subjects and 58 were pregnant women with mild preeclampsia. Descriptive analysis found variables of gestational age, gravidity, parity and miscarriage history. Mean level of D-dimer from pregnant women with severe preeclampsia 2.7 (1.07) $\mu\text{g/ml}$ was significantly higher ($p < 0.001$) than normotensive subjects 1.7 (0.51) $\mu\text{g/ml}$. ROC analysis of D-dimer level as a marker of severe preeclampsia found cut off point at 1.85 $\mu\text{g/ml}$ (sensitivity 80%, specificity 63.3%, prevalence ratio 2.86; $p = 0.001$). Correlation analysis found that D-dimer level was moderately associated with systolic and diastolic blood pressure of pregnant women with normotension and severe preeclampsia ($r = 0.5$; $p < 0.001$).

Conclusion: The cut off point of D-dimer level is 1.85 $\mu\text{g/ml}$ (sensitivity 80%, specificity 63.3%, prevalence ratio 2.86; $p = 0.001$).

[Indones J Obstet Gynecol 2009; 33-2: 65-79]

Keywords: D-dimer, normotensive pregnancy, severe preeclampsia pregnancy

PENDAHULUAN

Preeklampsia dan eklampsia sampai saat ini masih merupakan masalah dalam pelayanan obstetri dan merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dan janin selain perdarahan dan infeksi.^{1,2} Angka untuk terjadinya preeklampsia sekitar 7 - 10% dari seluruh kehamilan dan masing-masing negara mempunyai angka yang berlainan.^{2,3} Di Amerika Serikat, hipertensi dalam kehamilan merupakan penyebab kematian maternal kedua, dan

15% dari kematian ibu hamil disebabkan oleh preeklampsia.⁴ Diperkirakan 5% dari seluruh kehamilan mempunyai komplikasi hipertensi dan sekitar 50% berhubungan dengan preeklampsia dan eklampsia.⁵ Indonesia merupakan negara berkembang dengan penduduk masih banyak yang berada di bawah garis kemiskinan, hal ini akan mempengaruhi juga untuk tingkat gizi serta sistem imunitas tubuh. Tingkat gizi dan imunitas tubuh yang kurang baik di Indonesia akan memberikan hasil yang berbeda dibandingkan dengan negara maju.

Indonesia mempunyai angka kejadian preeklampsia sekitar 7 - 10 % dari seluruh kehamilan. Pada penelitian di RSUP Dr. Kariadi tahun 1993 didapatkan angka kejadian preeklampsia 2,45% dan eklampsia 0,91%.⁶ Pada tahun 1996 di RSUP Dr. Kariadi Semarang preeklampsia dan eklampsia masih merupakan penyebab utama kematian maternal (40%) diikuti infeksi (26,6%) dan perdarahan (24,4%).⁷ Sedangkan pada tahun 1999-2000, preeklampsia dan eklampsia juga merupakan penyebab utama kematian maternal (52,9%) diikuti perdarahan (26,5%) dan infeksi (14,7%).⁸

Meskipun berbagai macam penelitian telah dilakukan, sampai saat ini penyebab dari preeklampsia belum diketahui secara pasti dan oleh Zweifel (1916) penyakit ini disebut dengan *the disease of theories*.¹ Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian-penelitian baru untuk mengetahui patogenesis dari preeklampsia. Pada penelitian sebelumnya dibuktikan bahwa plasenta penderita preeklampsia ternyata mengalami iskemia yang disebabkan karena menurunnya aliran darah ke plasenta yang disebabkan karena adanya perubahan pada arteria spiralis.⁹⁻¹¹

Salah satu teori penyebab terjadinya preeklampsia adalah terjadinya ketidakseimbangan antara prostasiklin dan tromboksan yang mengakibatkan dominasi tromboksan. Prostasiklin (PGI 2) disintesis oleh endotel pembuluh darah dan korteks renalis yang mempunyai sifat vasodilator dan penghambat agregasi trombosit yang dapat meningkatkan peredaran darah uteroplasenta. Tromboksan A2 (TXA2) diproduksi terutama oleh trombosit, mempunyai sifat vasokonstriktor dan meningkatkan agregasi trombosit.¹² Pada preeklampsia berat terjadi penurunan PGI 2 dan kenaikan TXA 2 sehingga akan terjadi peningkatan rasio TXA 2 : PGI 2 yang signifikan sehingga akan mengakibatkan terjadinya vasokonstriksi dan aliran darah akan berkurang serta mendorong aktivasi kontak trombosit dan faktor-faktor koagulasi.^{12,13} Pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa pada preeklampsia ringan terjadi juga peningkatan rasio TXA 2 : PGI 2 tetapi masih dapat ditoleransi oleh mekanisme hemostasis tubuh sehingga tidak menyebabkan terjadi gangguan pada aliran darah.^{12,14}

Apabila sistem koagulasi diaktifkan oleh tromboplastin yang dikeluarkan akibat kerusakan jaringan, trombin dan plasma akan beredar dalam sirkulasi darah. Trombin memecahkan fibrinogen hingga terbentuk fibrinopeptida A dan B dan fibrin monomer (fibrin yang larut). Fibrin monomer kemudian akan mengalami polimerisasi membentuk fibrin polimer (fibrin yang tidak larut) dan diaktifkan oleh faktor XIIIa membentuk fibrin ikat si-

lang yang beredar dalam sirkulasi membentuk trombus (proses trombosis) dalam mikrovaskular dan makrovaskular sehingga akan mengganggu aliran darah dan menyebabkan terjadinya iskemi perifer.¹³ Salah satu cara untuk mengetahui adanya trombosis dalam sirkulasi pembuluh darah adalah dengan mengukur kadar D-dimer.¹²

D-dimer merupakan hasil degradasi fibrin ikat silang yaitu fibrinogen yang diubah menjadi fibrin monomer dan mengalami polimerisasi menjadi fibrin polimer yang kemudian diaktifkan oleh faktor XIIIa dan merupakan protein yang dikeluarkan ke dalam sirkulasi selama terjadi proses pemecahan fibrin. D-dimer dapat dijadikan indikator terjadinya trombus yang akan terpecah di suatu tempat di dalam tubuh. Pemeriksaan D-dimer-3B6/22 dengan menggunakan antibodi monoklonal (antibodi yang spesifik) merupakan baku emas untuk mendeteksi adanya produk degradasi fibrin di dalam plasma atau darah *whole blood*.¹³ Pada preeklampsia berat, D-dimer dapat digunakan sebagai skrining awal dan tes lanjutan adanya koagulopati serta untuk mengidentifikasi apakah perempuan berada pada risiko tinggi untuk berkembang ke penyakit yang lebih berat.¹⁴ Pada hasil D-dimer positif berarti terdapat produk degradasi fibrin yang tinggi di dalam tubuh, hal ini menunjukkan adanya trombus dalam jumlah yang signifikan.¹⁵ Berdasarkan hal tersebut diperkirakan D-dimer merupakan penanda diagnostik untuk preeklampsia.

Penelitian di Cina menemukan bahwa kadar D-dimer pada ibu hamil dengan hipertensi dalam kehamilan ($2,27 \pm 0,92$ mg/l) lebih tinggi daripada kadar D-dimer pada ibu hamil dengan normotensi ($1,45 \pm 0,38$ mg/l, $p < 0,01$), kadar D-dimer pada ibu hamil dengan preeklampsia ($3,09 \pm 1,65$ mg/l) lebih tinggi daripada kadar D-dimer pada ibu hamil dengan hipertensi dalam kehamilan ($p < 0,01$) dan kadar D-dimer pada ibu hamil dengan eklampsia ($5,62 \pm 1,34$ mg/l) lebih tinggi daripada kadar D-dimer pada ibu hamil dengan preeklampsia ($p < 0,01$).¹⁶ Penelitian di North Carolina juga menemukan kenaikan kadar D-dimer yang bermakna pada ibu hamil dengan preeklampsia dibandingkan dengan normotensi. Berdasarkan uraian di atas diperkirakan ada hubungan antara peningkatan tekanan darah dengan kadar D-dimer.

Selain faktor gizi, gaya hidup di negara berkembang dengan negara maju juga berbeda sehingga hasil penelitian di negara lain belum tentu akan memberikan hasil yang sama meskipun jenis penelitian yang dilakukan sama. Di Indonesia belum pernah dilakukan penelitian untuk mengetahui kadar D-dimer pada ibu hamil dengan preeklampsia berat dibandingkan ibu hamil dengan normotensi.

Permasalahan Penelitian

1. Apakah terdapat perbedaan kadar D-dimer pada ibu hamil dengan preeklampsia berat dengan normotensi?
2. Apakah ada korelasi antara kadar D-dimer dengan tekanan darah pada ibu hamil dengan preeklampsia berat dan normotensi?
3. Apakah kadar D-dimer memiliki spesifisitas tinggi untuk membedakan preeklampsia berat dengan hamil normotensi?

TUJUAN PENELITIAN

Tujuan Umum

Untuk mengetahui dan menganalisis kadar D-dimer sebagai penanda terjadinya preeklampsia berat.

Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan antara kadar D-dimer pada ibu hamil dengan preeklampsia berat dengan normotensi.
2. Menganalisis korelasi antara kadar D-dimer dengan tekanan darah pada ibu hamil dengan preeklampsia berat dan normotensi.
3. Menetapkan spesifisitas kadar D-dimer pada ibu hamil dengan preeklampsia berat dan normotensi.

Kehamilan Normotensi

Definisi

Suatu kehamilan dikatakan normotensi bila mempunyai tekanan darah sistolik <140 mmHg dan tekanan darah diastolik <90 mmHg yang diukur dengan tensimeter air raksa yang telah ditera dan diukur dua kali selang 4 jam setelah penderita istirahat dalam posisi duduk.

Preeklampsia

Definisi

Preeklampsia merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada ibu dan bayi yang utama ditemukan di seluruh dunia termasuk di negara yang sudah berkembang maupun yang sedang berkembang. Suatu kehamilan dikatakan hipertensi yaitu bila timbulnya tekanan darah sistolik \geq 140 mmHg dan diastolik \geq 90 mmHg, diukur dua kali selang 4 jam setelah penderita istirahat dalam posisi duduk. Disebut preeklampsia bila timbulnya hipertensi disertai dengan proteinuria pada umur

kehamilan lebih dari 20 minggu dan masa nifas. Disebut proteinuria bila terdapat protein \geq 30 mg/l pada urin pancaran tengah, sewaktu atau protein \geq 300 mg dalam 24 jam produksi urin ataupun dengan pemakaian *dipstick*.^{17,18}

Edema sekarang tidak lagi menjadi tanda yang sah untuk menegakkan diagnosis preeklampsia, oleh karena edema bisa dijumpai pada ibu hamil. Sepertiga ibu hamil timbul edema pada usia kehamilan 38 minggu dan tidak ada korelasi statistik antara edema dan hipertensi.¹

Seorang ibu hamil dikatakan mengalami suatu keadaan preeklampsia berat bila terdapat tekanan darah pasien dalam keadaan istirahat tekanan darah sistolik \geq 160 mmHg dan tekanan darah diastolik \geq 110 mmHg dengan proteinuria: \geq 5 gr/jumlah urin selama 24 jam atau *dipstick*: 4 + dan dapat disertai salah satu atau lebih gejala dan tanda di bawah ini:^{19,20}

- a. Oliguria: produksi urin <400 - 500 cc/24 jam.
- b. Kenaikan kreatinin serum.
- c. Edema paru dan sianosis.
- d. Nyeri epigastrium dan nyeri kuadran atas kanan abdomen disebabkan teregangnya kapsula Glisson. Nyeri dapat sebagai gejala awal ruptur hepar.
- e. Nyeri kepala yang menetap atau gangguan serebral atau visual lainnya.
- f. Gangguan otak dan visus: perubahan kesadaran, nyeri kepala, skotomata dan pandangan kabur.
- g. Gangguan fungsi hepar: peningkatan kadar SGOT dan SGPT.
- h. Hemolisis mikroangiopati.
- i. Trombositopenia: < 100.000 *cell/mm*³
- j. Sindroma HELLP

Faktor predisposisi

Etiologi preeklampsia masih belum diketahui secara pasti dan beberapa faktor risiko dapat meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia misalnya primigravida, kehamilan multipel, obesitas, usia yang terlalu muda atau terlalu tua, riwayat kehamilan terdahulu dengan preeklampsia, DM gestasional dan hipertensi penyakit ginjal.^{1,19-21}

Etiologi dan patogenesis

Preeklampsia dikenal sebagai *disease of theories* dikarenakan sampai sekarang dan patogenesisnya belum diketahui secara jelas. Aktivasi sel endotel tampaknya merupakan permasalahan utama pada patogenesis preeklampsia, namun penyebab pasti perubahan endotel pada preeklampsia ini belum diketahui secara pasti. Terdapat beberapa hipotesis yang mencoba menjelaskan mengenai patogenesis preeklampsia, yaitu:^{1,22,23}

Iskemia Plasenta

Pada preeklampsia kelainan utama terjadi pada plasenta di mana terdapat invasi trofoblas yang tidak adekuat pada arteri spiralis yang menyebabkan hipoperfusi plasenta dengan akibat iskemia plasenta. Pada kehamilan normal, invasi trofoblas ke dalam jaringan desidua menghasilkan suatu perubahan fisiologis pada arteri spiralis. Membran mikrovili sinsitiotrofoblas dari plasenta penderita yang normal dan preeklampsia didapatkan menekan proliferasi sel endotel dan merusak lapisan tunggal endotel untuk kemudian membentuk gambaran seperti sarang tawon.

Deportasi jaringan plasenta yang sebenarnya juga ditemukan pada ibu dengan kehamilan normal, akan lebih meningkat pada penderita dengan preeklampsia dan hal ini juga akan menyebabkan peningkatan produksi nitrit oksida pulmoner yang tidak seimbang. Hal ini berkaitan dengan peningkatan mikredeportasi dari membran mikrovili sinsitiotrofoblas yang kemudian dapat mengakibatkan disfungsi sel endotel sistematis pada preeklampsia. Peningkatan deportasi sinsitiotrofoblas pada preeklampsia mungkin dapat dijelaskan dengan terdapatnya *syncytial sprouts* yang dapat memanjang membentuk suatu tangkai. Proliferasi sitotrofoblas dan pertumbuhan berlebih dari sinsitiotrofoblas merupakan bukti terdapatnya mekanisme perbaikan plasenta.²⁰

Preeklampsia berkaitan akumulasi glikogen pada sinsitiotrofoblas yang dapat merupakan ekspresi lain dari peningkatan deportasi sinsitiotrofoblas dan peningkatan proliferasi sitotrofoblas.²⁰

Vili plasenta sitotrofoblas memproduksi tromboksan yang jumlahnya akan menurun pada sinsitiotrofoblas. Terdapat suatu penemuan bahwa faktor sinsitiotrofoblas bersifat sitotoksik terhadap sel endotel dan hal ini dapat ditemukan pada plasenta penderita dengan preeklampsia namun tidak ditemukan pada kehamilan normal.²¹

Faktor imunologi

Menurut beberapa pendapat para ahli bahwa preeklampsia dikatakan "murni" jika terjadi pada kehamilan yang pertama kali. Hal ini dibuktikan bahwa angka kejadian preeklampsia lebih rendah pada perempuan yang sebelumnya telah pernah mengalami hamil yang normal. Paparan berulang terhadap sperma dari individu yang sama merupakan faktor pencegah terjadinya preeklampsia.¹¹

Terdapat hipotesis yang mendasari efek protektif dari paparan sperma yaitu bahwa sel T dalam traktus genitalis dapat mengenali antigen tanpa adanya *human leucocyte antigen* (HLA) kelas 1 pada anti-

gen presenting cells (APC) sehingga trofoblas yang mengandung sedikit HLA klasik dapat dikenali.¹⁴

Disfungsi endotel

Disfungsi endotel diperkirakan menjadi dasar dari timbulnya manifestasi klinis pada preeklampsia.²² Seperti kita ketahui endotel vaskular memiliki banyak fungsi penting termasuk di antaranya mengendalikan tonus otot polos pembuluh darah melalui pelepasan vasokonstriktor dan vasodilator serta mengatur fungsi antikoagulasi, antiplatelet dan fibrinolisis. Telah diperkirakan sebelumnya bahwa pelepasan faktor-faktor tertentu dari plasenta sebagai respons terhadap iskemia berakibat terjadinya disfungsi endotel pada sirkulasi maternal. Disfungsi endotel pada preeklampsia merupakan faktor penting terjadinya rangkaian kelainan pada preeklampsia.²³⁻²⁵

Disfungsi endotel yang terjadi pada preeklampsia akan menyebabkan perubahan patofisiologi yang menyertai preeklampsia antara lain vasokonstriksi maksimal pada sirkulasi maternal disertai berkurangnya volume sirkulasi yang mengarah pada penurunan perfusi sistem organ. Vasokonstriksi juga menyertai peningkatan sensitivitas agen pressor dan peningkatan aktivitas syaraf simpatik yang menghasilkan peningkatan tonus pembuluh darah.²⁶ Terjadi pula aktivasi sistem koagulasi dan peningkatan permeabilitas endotelium yang akan menghasilkan penurunan volume plasma. Terjadi pula peningkatan *marker* sirkulasi dan disfungsi endotelial pada preeklampsia meliputi faktor Von Willebrand, trombosmodulin, fibronektin seluler, aktivator plasminogen jaringan dan aktivator plasminogen inhibitor-1.²⁶

Disfungsi sel endotel yang menyeluruh merupakan dasar dari patogenesis preeklampsia.²³ Jika plasenta mengalami suatu keadaan iskemia maka plasenta akan menghasilkan suatu peroksida lipid yang kemudian akan masuk dalam sirkulasi darah dan terikat dengan lipoprotein, khususnya *low density lipoprotein* (LDL).²⁷

Kerusakan sel endotel ini jika dibiarkan akan menimbulkan kebocoran khususnya pada sistem vaskular mikro dan secara langsung tubuh akan menutup kebocoran tersebut dengan adanya manifestasi agregasi trombosit. Dalam keadaan normal, sel endotel akan memproduksi PGI₂ dan trombosit akan memproduksi tromboksan TXA₂. PGI₂ merupakan bahan vasodilator dan faktor relaksasi yang kuat dan merupakan faktor pertama dari endotelium yang dapat teridentifikasi adalah prostasiklin. Prostrasiklin dilepas dari endotelium sebagai respons dari meningkatnya kadar kalsium intraseluler akibat adanya reaksi dari beberapa mediator kimia melalui

reseptor spesifik (misal trombin, ATP) atau melalui aktivasi jalur kompleks transduksi mekanis yang dipengaruhi stres fisik pada endotelium.

Reaksi radikal bebas dengan membran seluler akan mengakibatkan pembentukan lipid hidroperoksida yang akan terdegradasi menjadi berbagai bentuk. Salah satunya adalah alkana yang akan di buang bersamaan dengan ekshalasi udara. Dua produk utama yaitu etana dan pentana yang secara intensif diteliti sebagai indikator adanya lipid peroksidasi pada manusia dan hewan. Produk lainnya adalah aldehida, n-alkenil dan 4-hidroksialkenil.^{28,29} Dengan mengetahui kadar malondialdehid (MDA), kita dapat mengetahui kadar kerusakan endotel pembuluh darah. Kadar ini dapat diperiksa baik di dalam plasma, jaringan maupun urin.³⁰ Endotel vaskular berpengaruh terhadap perubahan tonus pembuluh darah, hal ini disebabkan karena adanya pelepasan faktor vasoaktif seperti prostasiklin, *nitric oxide*, endotelium yang berasal dari faktor relaksasi dan endothelin-1, terjadi di bawah kontrol dari neuronal, hormonal dan faktor-faktor lokal termasuk faktor fisik seperti *shear stress*. Sistem saraf pusat akan mengaktifkan *maintenance* tonus pada sistem vaskular dengan cara melepaskan norepinefrin saraf simpatis yang bereaksi langsung pada sel otot polos pembuluh darah. Pelepasan neuronal norepinefrin atau ATP bersifat antagonis terhadap proses ini dengan memacu pelepasan vasodilator dan sel endotelial.^{26,31} Selain itu juga disebabkan karena adanya hormon sirkulasi seperti angiotensin II, atrial naturetic peptida dan vasopresin bekerja melalui reseptor spesifik pada membran plasma sel endotelial untuk terjadinya proses konstiksi atau relaksasi.^{26,27}

Prostasiklin merupakan vasodilator kuat dari otot polos yang bekerja pada reseptor spesifik sel otot polos dan merangsang pembentukan *cyclic adenosin monophosphate* (cAMP) melalui siklus adenylate dan TXA merupakan vasokonstriktor kuat. Akibat rasio PGI₂/TXA yang meningkat maka efek vaskonstriktif akan tinggi dan terjadilah hipertensi menyeluruh.^{12,16} Disfungsi endotel akan menyebabkan keluarnya zat-zat mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 dan fibronektin serta mikropartikel endotel yang terbukti meningkat pada preeklampsia.^{31,32}

Dalam keadaan normal peroksidasi lipid selalu dijaga dalam keadaan seimbang melalui peran antioksidan. Bila kadar antioksidan rendah maka peroksidasi lipid akan menjadi tidak terkendali dan timbullah keadaan yang dinamakan stres oksidatif.^{31,32} Peroksida lipid yang merusak sel endotel kapiler glomerulus meningkatkan permeabilitas kapiler terhadap protein sehingga menyebabkan pro-

teinuria sedangkan peningkatan permeabilitas sel endotel menyebabkan edema.^{11,25}

Faktor genetika

Menurut pendapat beberapa ahli, preeklampsia dan eklampsia mempunyai kecenderungan diturunkan secara hereditas dan mekanisme terjadinya preeklampsia berdasarkan genetika. Kilpatrick dan kawan-kawan (1992) melaporkan hubungan antara histokompatibilitas *Human Leucocyte Antigen* (HLA-DRA4) dan *proteinuric hypertension*.

Hoff dan kawan-kawan (1992) menyimpulkan bahwa respons humoral ibu secara langsung melawan imunoglobulin anti HLA-DR janin yang akan mempengaruhi berkembangnya suatu keadaan hipertensi dalam kehamilan. Walaupun faktor genetika kelihatan berperan pada mekanisme terjadinya preeklampsia tetapi belum dapat diterangkan manifestasi klinik pada penyakit ini.^{1,10,11}

D-dimer

Hasil dari aktivasi koagulasi yaitu pada pemecahan fibrinogen menjadi fibrin. Molekul fibrin secara spontan beragregasi menjadi fibrin ikat silang oleh faktor XIII; menghasilkan gumpalan fibrin. Aktivasi dari sistem fibrinolitik pada konversi plasminogen menjadi plasmin protease aktif dan memecahkan fibrinogen dan fibrin menjadi fibrinopeptida A dan B. Dengan adanya ikat silang pada fibrin, plasmin akan melepas *fibrin degradation product* (FDP) yang terikat silang D-domain dengan unit terkecil adalah D-dimer.

Deteksi adanya fibrin ikat silang, *fibrin degradation product* dari D-dimer menunjukkan adanya reaksi fibrinolisis. Hal ini menunjukkan adanya hubungan antara uji D-dimer pada diagnosis tromboemboli. Kenaikan konsentrasi D-dimer menunjukkan keberadaan trombus dan hal ini dapat kita dapatkan pada keadaan *Deep Vein Thrombosis*, *pulmonary embolism* dan koagulasi intravaskular disseminata.

Mekanisme hemostasis

Hemostasis (proses penghentian darah) merupakan usaha tubuh agar tidak kehilangan darah terlalu banyak bila terjadi luka pada pembuluh darah dan darah tetap cair dan mengalir secara lancar. Proses ini terjadi bila terdapat kerusakan pada lapisan endotel pembuluh darah dan darah terpajan pada jaringan ikat subendotel. Kelangsungan hemostasis dipertahankan melalui proses keseimbangan antara perdarahan dan trombosis serta tergantung pada be-

berapa komponen yaitu: sistem vaskular, trombosit, faktor koagulasi darah dan fibrinolisis dan akhirnya akan terjadi perbaikan jaringan.^{13,33,34}

Gangguan terhadap endotel secara langsung akan mengaktifkan keempat komponen hemostasis. Jika terjadi vasokonstriksi yang cepat akan mengurangi aliran darah dan mendorong aktivasi kontak trombosit dan faktor-faktor koagulasi. Vasokonstriksi merupakan reaksi refleks otot polos dalam pembuluh darah yang berlangsung singkat yang dihasilkan oleh cabang simpatis sistem saraf autonom akibat luka pada pembuluh darah kecil untuk menghentikan perdarahan.³⁵

Vasokonstriksi ditunjang dan dipertahankan dengan dikeluarkannya serotonin dan trombosit dan terbentuknya tromboksan A₂ dan vasokonstriksi juga mengakibatkan perluasan kontak antara dinding pembuluh darah yang terobek, trombosit dan protein koagulasi. Selanjutnya, trombosit akan segera beradhesi pada jaringan ikat subendotel yang terpajan. Adhesi ini berlangsung dalam 1-2 menit setelah robekan endotel.¹⁴⁻²⁴

Adenosindifosfat (ADP) yang dikeluarkan dari granula padat trombosit memulai agregasi trombosit membentuk *primary hemostatic plug* yang longgar dan tidak stabil. Fosfolipid membran trombosit membentuk asam arakidonat untuk menghasilkan tromboksan A₂ yang mempunyai efek vasokonstriktor dan akan menyebabkan agregasi trombosit. Agregasi trombosit dapat ditimbulkan oleh beberapa bahan seperti kolagen, enzim proteolitik (misalnya trombin) dan amin biologik (misalnya epinefrin dan serotonin).

Proses koagulasi terjadi segera setelah reaksi adhesi dan agregasi trombosit. Sasaran proses koagulasi adalah konversi fibrinogen yang larut menjadi fibrin yang tidak larut. Dalam keadaan normal trombin tidak terdapat dalam sirkulasi dan harus diaktifkan oleh zimogennya, protrombin oleh protrombinase yaitu sebuah aktivitas yang dihasilkan dari kompleks yang terdiri dari *serin protease*, ko-faktor dan setengah lemak. Pembentukan fibrin terjadi karena adanya proses pembelahan fibrinogen oleh trombin menjadi 2 pasang fibrinopeptida kecil (A dan B) sehingga keluar unit-unit monomer fibrin yang teraktivasi. Fibrin monomer ini mengalami polimerisasi membentuk fibrin yang longgar dan tidak stabil yang kemudian diubah menjadi bekuan fibrin yang stabil.^{13,24}

Fibrinogen juga berperan dalam proses hemostasis, baik sebagai penunjang (bersama faktor Von Willebrand) interaksi antar trombosit agar terjadi agregasi maupun dalam proses stabilisasi agregasi trombosit yang terjadi setelah konversi fibrinogen menjadi fibrin dan beredar dalam sirkulasi mem-

bentuk trombus dalam mikrovaskular dan makrovaskular sehingga mengganggu aliran darah dan menyebabkan terjadi iskemia perifer dan berakhir dengan kerusakan organ.³⁶

Stabilisasi fibrin merupakan stadium akhir koagulasi. Faktor XIII yang merupakan suatu transaminase dan diaktivasi oleh trombin akan mengubah untaian fibrin yang berikatan dengan hidrogen menjadi ikatan peptida kovalen yang lebih stabil. Faktor XIIIa juga memungkinkan terikatnya fibrin pada fibronektin. Fibrin dideposit dalam mikrosirkulasi, trombosit terperangkap dan diikuti dengan suatu keadaan trombositopenia.

Selain itu plasmin juga beredar dalam sirkulasi dan memecahkan akhir terminal karboksi fibrinogen menjadi *Fibrinogen Degradation Product* (FDP/ hasil degradasi fibrinogen).³⁷ Hasil degradasi fibrinogen dapat bergabung dengan fibrin monomer yang dinamakan fibrinogen monomer larut. Jadi FDP dalam sirkulasi sistemik akan mengganggu polimerisasi monomer yang selanjutnya akan mengganggu pembekuan dan menyebabkan perdarahan.

Berbeda dengan trombin, plasmin adalah suatu enzim proteolitik global yang mempunyai afinitas sama terhadap fibrinogen dan trombin. Plasmin juga efektif menghancurkan Faktor V, VIII, IX, X dan protein plasma lain termasuk hormon pertumbuhan, kortikotropin dan insulin. Plasmin juga menghancurkan fibrin ikat silang (*cross-linked fibrin*) dan akan menghasilkan D-Dimer.^{37,38} Fibrin ikat silang merupakan hasil akhir sistem koagulasi yaitu fibrin yang tidak larut karena diaktifkan oleh Faktor XIIIa.^{13,35}

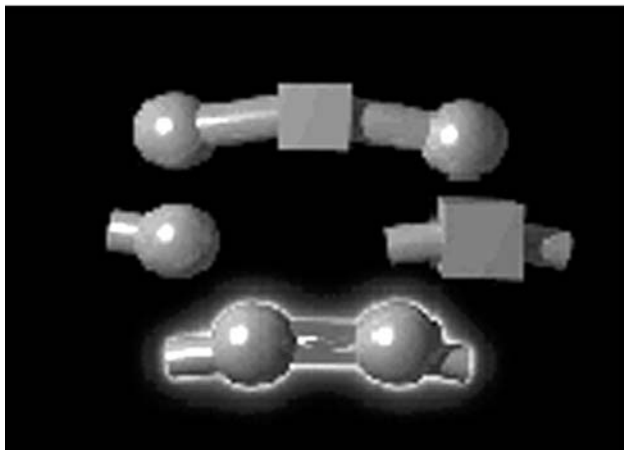
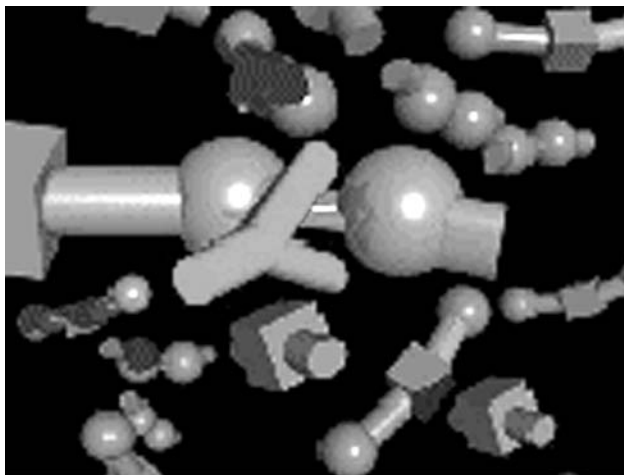
Pembentukan D-dimer

D-dimer merupakan hasil akhir degradasi fibrin dan mengandung fragmen dari 2 fibrinogen rantai γ yang diikat oleh 2 rantai isopeptida, fragmen rantai β dan 2 fragmen rantai α yang digabungkan dengan ikatan disulfida dan kemudian diaktifkan oleh faktor XIII. D-dimer dipersiapkan oleh plasmin digesti dari fibrin dan melalui 2 tahap proses purifikasi kromatografi.^{13,39,40} Plasmin merupakan enzim fibrinolitik yang berasal dari prekursor inaktif yaitu plasminogen melalui trombin dan aktivator plasminogen. Aktivator plasminogen yang utama adalah *tissue plasminogen activator* (tPA) dan pro-urokinase yang teraktivasi menjadi urokinase antara lain melalui kontak dengan sistem koagulasi. Plasmin dinetralkan oleh α_2 antiplasmin yang akan menghambat aktivitas fibrinogenolitik dan menempatkan fibrinolisis pada fibrin klot.³⁹

Fibrin merupakan komponen utama untuk terbentuknya trombus. Fibrin terbentuk karena adanya aktivasi sistem koagulasi yang juga akan diikuti

adanya aktivasi sistem fibrinolitik, dengan hasil pembentukan plasmin yang diikuti oleh lisisnya fibrin.³⁹

D-dimer adalah protein yang dikeluarkan ke dalam sirkulasi pada saat proses pemecahan gumpalan darah fibrin dan D-dimer-3B6/22 merupakan baku emas antibodi monoklonal yang spesifik untuk mendeteksi *Fibrin Degradation Product* ikat silang di plasma atau sampel darah *whole blood*.³⁵ Adanya D-dimer dalam sirkulasi digunakan sebagai indikator dari pembentukan atau pemecahan gumpalan darah di dalam tubuh.³⁹



Gambar 1. D-dimer-3B6/22 (antibodi monoklonal spesifik untuk mendeteksi. (*Fibrin Degradation Product* Ikat Silang)³³

Aplikasi klinik hasil pemeriksaan D-dimer

D-dimer merupakan penanda reliabel untuk menunjukkan koagulasi yang patologis.⁴¹ Kenaikan level D-dimer ditemukan pada darah pasien dengan *Deep Vein Thrombosis*, aterosklerosis serta indikasi untuk terjadinya infark miokard.³⁴ Pengambilan sampel untuk pemeriksaan D-dimer diambil dari pem-

buluh darah vena pada lengan atau dari pembuluh darah kapiler ujung jari dan sampel dapat diberikan beberapa macam antikoagulan termasuk EDTA, heparin dan *citrate*.

Hasil pemeriksaan D-dimer memiliki spesifisitas lebih dari 98% untuk menunjukkan adanya trombosis dan sangat sensitif untuk adanya suatu tromboemboli.³⁶ Hasil negatif palsu pada pemeriksaan D-dimer dapat disebabkan karena penggunaan terapi antikoagulasi.³⁴

D-dimer pada kehamilan

Pada kehamilan normal akan terjadi peningkatan kadar D-dimer dari awal mulai terjadinya konsepsi, persalinan sampai pada saat post partum.³⁸ Pada kehamilan normal kadar D-dimer 0,50 mg/l, trimester pertama rata-rata peningkatan kadar D-dimer 0,163 mg/l, trimester kedua rata-rata peningkatan kadar D-dimer 0,409 mg/l, trimester ketiga rata-rata peningkatan kadar D-dimer 0,690 mg/l dan pada saat post partum rata-rata peningkatan kadar D-dimer 0,208 mg/l.³⁸

Preeklampsia merupakan penyebab umum terjadinya komplikasi trombosis selama kehamilan. Sindroma HELLP merupakan komplikasi lanjutan dari preeklampsia berat dengan tingkat insidensi mencapai 12%. Pada kasus ini D-dimer digunakan sebagai tes skrining awal dan lanjutan untuk mengidentifikasi perempuan dengan risiko tinggi dan membutuhkan monitoring dan manajemen fetomaternal yang lebih intensif.

Pada penyakit yang menyebabkan *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) akan meningkatkan kadar dari D-dimer pada darah dan akan timbul gejala klinis berupa perdarahan yang dapat terjadi pada semua tempat seperti petekie, ekimosis, hematuria, melena, epistaksis, perdarahan gusi dan hemoptisis. Selain itu gejala akibat trombosis mikrovaskular dapat menyebabkan kesadaran menurun sampai koma. Penyakit-penyakit tersebut misalnya reaksi transfusi darah, eklampsia, septikemia gram negatif dan gram positif, hepatitis, infark miokard akut dan kelainan vaskular.

Kehamilan dengan eklampsia ditemukan DIC derajat rendah dan sering pada organ khusus seperti ginjal dan mikrosirkulasi plasenta. Dan perlu kita ingat 10 - 15% DIC derajat rendah dapat berkembang menjadi DIC fulminan sedangkan hemolisis karena reaksi transfusi darah akan mengakibatkan sel darah merah (SDM) melepaskan adenosin difosfat (ADP) atau membran fosolipid SDM yang mengaktifkan sistem koagulasi baik sendiri maupun secara bersamaan dan akan menyebabkan DIC. Penyakit yang disebabkan karena virus misalnya

hepatitis juga dapat menyebabkan terjadinya DIC tetapi mekanismenya belum jelas. Diduga karena dasar reaksi antigen antibodi yang mengaktifkan F XII, reaksi pelepasan trombosit atau endotel terkelupas dan terpajan kolagen subendotel dan membran basalis.

Pada septikemia gram negatif dapat menyebabkan DIC karena endotoksin atau mantel bakteri polisakarida memulai koagulasi dengan cara mengaktifkan faktor F XII menjadi F XIIa dan akan menginduksi pelepasan reaksi trombosit, menyebabkan endotel terkelupas yang dilanjutkan aktivasi F XII menjadi F X-Xia dan pelepasan materi prokoagulan dari granulosit. Pada penelitian akhir-akhir ini dilaporkan bahwa organisme gram positif dapat menyebabkan DIC dengan mekanisme seperti endotoksin yaitu mantel bakteri yang terdiri dari mukopolisakarida menginduksi DIC.

Pada perempuan, kehamilan dan masa nifas merupakan salah satu faktor risiko terjadinya tromboemboli (TE). Diagnosis TE dalam kehamilan haruslah akurat karena terapi yang cepat dan akurat akan mencegah terjadinya emboli paru (EP). TE dalam kehamilan mencakup trombosis vena superfisial (TVS), trombosis vena dalam (TVD) dan emboli paru (EP). 15 - 25% penderita dengan TVD yang tidak tertangani dengan baik akan mengalami embolisasi trombus pada pembuluh darah paru dan 12 - 25% dari jumlah tersebut akan berakibat fatal. Pada tromboemboli menurut Virchow tahun 1848 akan terjadi 3 faktor yang saling berhubungan yaitu:^{42,43}

- a. Perubahan koagulasi dalam kehamilan
Pada kehamilan akan terjadi hiperkoagulabilitas darah yang disebabkan karena peningkatan kadar-kadar faktor pembekuan seperti Faktor I, II, VII, VIII, IX dan X yang akan meningkat pada trimester pertama dan akan diikuti dengan peningkatan kadar Faktor V, VII dan X pada saat persalinan. Hal ini akan menyebabkan kadar fibrinopeptida A dan monomer-monomer fibrin meningkat.
- b. Stasis vena
Disebabkan karena terjadi penurunan secara bertahap aliran darah vena dari kaki ke paha, obstruksi yang bermakna dari vena cava akibat penekanan oleh uterus yang membesar terutama mulai pertengahan kehamilan, turunnya tonus vena pada anggota gerak bawah yang dimulai sejak awal kehamilan dan dilatasi vena panggul.
- c. Trauma endotelium vaskular
Endotelium vaskular merupakan barier fisiologis terhadap terjadinya trombosis. Di antaranya dengan menghasilkan prostasiklin yang berfungsi mencegah terjadinya agregasi dan aktivasi trom-

bosit. Gejala klinis dari TVS pada kehamilan umumnya hanya terbatas pada vena superfisial dari vena safena. Secara klinis akan terlihat kemerahan (eritema), pada palpasi akan terasa hangat dan teraba vena superfisial seperti tali yang keras (*firm cordlike*).⁴¹ Berbeda dengan TVS, diagnosis TVD secara klinis sangat tergantung dari tempat dan besar trombus, status sirkulasi vena kolateral dan derajat respons inflamasi dan pada kehamilan lebih sering mengenai tungkai kiri. TE pada masa nifas sering ditandai dengan manifestasi klinik klasik yang disebut dengan *phlegmasia alba dolens* atau *milk leg* yaitu berupa edema tungkai dan paha disertai nyeri yang hebat, sianosis lokal dan demam yang terjadi karena terlibatnya vena dalam dari kaki sampai regio iliofemoral.⁴³

Hubungan antara preeklampsia berat dengan kadar D-dimer

Teori penyebab terjadinya preeklampsia adalah terjadinya ketidakseimbangan antara prostasiklin dan tromboksan yang mengakibatkan dominasi tromboksan. Apabila sistem koagulasi diaktifkan oleh tromboplastin yang dikeluarkan akibat kerusakan jaringan, trombin dan plasma akan beredar dalam sirkulasi darah.

Trombin memecahkan fibrinogen hingga terbentuk fibrinopeptida A dan B dan fibrin monomer (fibrin yang larut). Fibrin monomer kemudian akan mengalami polimerisasi membentuk fibrin polimer (fibrin yang tidak larut) dan diaktifkan oleh faktor XIIIa membentuk fibrin ikat silang yang akan meningkatkan kadar D-dimer dalam serum darah.¹³

Pada preeklampsia berat, D-dimer dapat digunakan sebagai skrining awal dan tes lanjutan adanya koagulopati serta untuk mengidentifikasi seorang perempuan berada pada risiko tinggi untuk berkembang ke penyakit yang lebih berat.¹⁴ Pada hasil D-dimer positif berarti terdapat produk degradasi fibrin yang tinggi di dalam tubuh, hal ini menunjukkan adanya trombus dalam jumlah yang signifikan.¹⁵

BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini merupakan suatu penelitian potong lintang (*cross sectional study*) pada penderita preeklampsia berat sebagai kelompok studi dan kehamilan normotensi sebagai kelompok kontrol.

Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Kamar Bersalin Rumah Sakit Dr. Kariadi - Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan mulai periode Mei 2007 sampai jumlah sampel terpenuhi.

Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah semua penderita preeklampsia berat dan ibu hamil normotensi yang masuk Poliklinik Hamil (145), Instalasi Gawat Darurat (IGD), Kamar Bersalin SMF/Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. Kariadi/ Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang masuk kriteria inklusi dan telah menyatakan setuju untuk dilakukan dalam penelitian.

Kriteria inklusi

- Umur Kehamilan > 20 minggu
- Kehamilan tunggal hidup intrauterin
- Memenuhi kriteria preeklampsia berat dan memenuhi kriteria normotensi
- Tanpa keadaan eklampsia dan sindroma HELLP
- Fungsi hati normal
- Tanpa koagulasi intravaskular diseminata
- Suhu badan normal
- Tidak menggunakan obat-obat antikoagulan dan obat trombolitik
- Semua usia
- Bersedia ikut dalam penelitian

Kriteria eksklusi

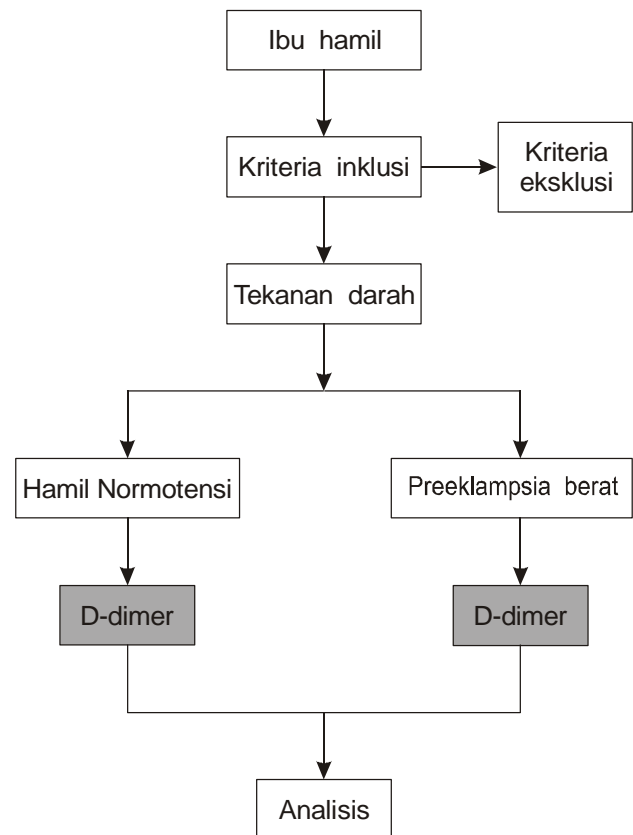
- Terjadi kerusakan sampel
- Mengundurkan diri dari penelitian

Cara "sampling" materi pemeriksaan D-dimer

- Dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 3 cc secara lege artis yang dicampur dengan lithium heparin (sebagai antikoagulan).
- Sampel darah diberi kode dan dikirim ke Lab Patologi Klinik RSDK untuk diperiksa kadar D-dimer menggunakan alat CARDIAC D-DIMER.

Alur penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan cara mengambil sampel ibu hamil dengan preeklampsia berat terlebih dahulu dan sebagai kontrol diambil sampel ibu



Gambar 2. Skema alur penelitian

hamil dengan normotensi pada hari yang sama dengan batasan waktu 4 hari. Pada kasus di mana dalam waktu 4 hari sampel ibu hamil dengan normotensi tidak didapatkan maka sampel ibu hamil dengan preeklampsia berat tidak digunakan sebagai subjek penelitian.

Pada penelitian ini dijumpai bahwa kadar D-dimer pada perempuan hamil dengan preeklampsia berat lebih tinggi secara bermakna dibanding perempuan hamil normotensi. Hasil penelitian ini sama dengan hasil penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa kadar D-dimer pada ibu hamil dengan preeklampsia berat lebih tinggi dibanding ibu hamil normotensi.⁴⁴⁻⁴⁷

Kehamilan merupakan faktor yang dapat menyebabkan peningkatan kadar D-dimer. Kline melaporkan pada kehamilan normal terjadi peningkatan kadar D-dimer melebihi nilai normal sesuai dengan meningkatnya umur kehamilan dan akan turun kembali pascapersalinan.⁴⁷ Hal yang sama dijumpai pada penelitian ini di mana pada kelompok ibu hamil normotensi memiliki rerata kadar D-dimer 1,7 µg/ml (0,51) dengan kadar minimum adalah 0,8 µg/ml dan maksimum adalah 2,6 µg/ml.

Suatu penelitian longitudinal prospektif mulai umur kehamilan 28 sampai 40 minggu terjadi peningkatan kadar D-dimer yang bermakna pada kelompok ibu hamil preeklampsia berat dibanding normotensi.⁴⁵ Hal yang sama juga dilaporkan oleh Kobayashi di mana baik pada kehamilan normal maupun preeklampsia berat terjadi peningkatan D-dimer akan tetapi lebih tinggi secara bermakna pada kelompok preeklampsia berat.⁴⁷ Kobayashi juga melaporkan bahwa pada penderita preeklampsia berat selain peningkatan D-dimer juga terjadi peningkatan jumlah trombosit, kadar ATIII, TAT dan FDP.⁴⁸ Berbeda dengan hasil penelitian tersebut pada penelitian ini tidak dijumpai adanya perbedaan yang bermakna pada jumlah trombosit antara perempuan hamil normotensi dengan yang preeklampsia berat, sedangkan ATIII, TAT dan FDP pada penelitian ini tidak diperiksa. Hasil penelitian ini juga menunjukkan rentang jumlah trombosit baik pada kelompok normotensi maupun preeklampsia berat masih dalam rentang normal. Trofater dalam penelitiannya juga melaporkan tidak dijumpai peningkatan kadar trombosit yang melebihi normal.⁴⁶

Hasil penelitian ini menunjukkan kadar D-dimer memiliki nilai sensitivitas yang tinggi yaitu sebesar 80% dan nilai spesifisitas sebesar 63,3% serta didapatkan nilai rasio prevalensi sebesar 2,86. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang mendapatkan nilai sensitivitas untuk D-dimer untuk diagnosis preeklampsia berat adalah 92%, spesifisitas adalah 58%, nilai duga positif adalah 70%, nilai duga negatif adalah 86%.⁴⁹ Hasil penelitian di atas mendukung hasil penelitian ini yang menunjukkan dengan hanya mengukur kadar Dimer kurang spesifik sebagai penanda diagnosis preeklampsia berat.

Penelitian-penelitian sebelumnya juga melaporkan bahwa walaupun ada perbedaan yang bermakna pada kadar D-dimer antara ibu hamil preeklampsia berat dengan normotensi, akan tetapi kadar D-dimer saja tidak mempunyai akurasi yang tinggi untuk membedakan hamil preeklampsia berat dengan hamil normotensi dibandingkan dengan kriteria klinik. Kobayashi menggunakan indeks koagulasi untuk membedakan preeklampsia berat dengan kehamilan normal. Komponen dari indeks koagulasi adalah kadar D-dimer, jumlah trombosit sebelum dan selama kehamilan, kadar ATIII, TAT dan FDP. Hasil penelitian Kobayashi menyebutkan indeks koagulasi dapat digunakan untuk memprediksi pasien-pasien yang akan melahirkan secara spontan dan yang membutuhkan persalinan tindakan.⁵⁰

Mc-Kay yang dikutip oleh Suzuki, menyebutkan bahwa preeklampsia berat merupakan bentuk dari

koagulasi intravaskular kronik yang bersifat sistemik, sedangkan kehamilan normal merupakan koagulasi intravaskular yang bersifat lokal atau fisiologis.⁵¹ Pada penderita preeklampsia berat dijumpai adanya deposit fibrin pada sel endotel pembuluh darah dan intra sel kapiler pembuluh darah khususnya pada pembuluh darah ginjal. Selain hal tersebut juga terjadi penimbunan fibrin/FDP pada preeklampsia berat di mana hal ini menunjukkan adanya peranan proses koagulasi yang bersifat sistemik.⁵¹ Pada kehamilan dan persalinan terjadi peningkatan aktivitas sistem koagulasi. Hal ini merupakan pencegahan terhadap risiko perdarahan yang mungkin terjadi selama kehamilan maupun persalinan.^{51,52} Meningkatnya aktivitas sistem koagulasi yang ditunjukkan dengan meningkatnya beberapa parameter koagulasi khususnya adalah D-dimer. Pada penelitian ini ditemukan adanya korelasi positif derajat sedang antara kadar D-dimer dengan tekanan darah. Hal ini disebabkan dengan meningkatnya tekanan darah, kerusakan endotel pembuluh darah akan semakin banyak. Hal ini akan menyebabkan peningkatan pengaktifan koagulasi sehingga kadar D-dimer akan meningkat. Hasil penelitian oleh Nolan melaporkan pada perempuan hamil dengan kadar D-dimer yang tinggi kejadian persalinan tindakan menjadi lebih tinggi serta kejadian terjadinya abrupsi plasenta juga meningkat.⁴⁵

Hasil penelitian ini menunjukkan manfaat pengukuran kadar D-dimer pada perempuan hamil khususnya pada kasus preeklampsia berat. Meningkatnya kadar D-dimer berhubungan dengan meningkatnya komplikasi persalinan yang akan menyebabkan morbiditas dan mortalitas ibu bersalin. Kelemahan penelitian ini adalah pengukuran kadar D-dimer tidak dilakukan secara serial sehingga tidak dapat mengetahui pola perubahan kadar D-dimer pada saat kehamilan.

Analisis data

Pada data yang terkumpul sebelum dilakukan analisis data diperiksa kelengkapan data, koding dan ditabulasi. Selanjutnya data dimasukkan ke dalam komputer. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Pada analisis deskriptif, data yang berskala kategorial seperti jenis kelamin, kategori umur, paritas dan sebagainya dinyatakan dalam persen. Data berskala kontinyu seperti umur, tekanan darah, kadar D-dimer dan sebagainya dinyatakan sebagai rerata dan simpang baku (SB).

Sebelum analisis data, pada variabel yang berskala kontinyu dilakukan uji normalitas distribusi data dengan uji Saphiro-Wilk. Data dianggap berdistribusi normal apabila $p > 0,05$.

Perbedaan kadar D-dimer antara ibu hamil dengan preeklampsia berat dengan normotensi diuji dengan uji Mann-Whitney. Hubungan antara kadar D-dimer dengan tekanan darah diuji dengan uji korelasi Spearman. Kadar D-dimer untuk mendukung diagnosis preeklampsia berat diuji dengan analisis ROC dan dilanjutkan dengan uji diagnostik berdasarkan *cut-off-point* kadar D-dimer.

Perbedaan karakteristik dan hasil laboratorium antara kelompok perempuan hamil preeklampsia berat dengan normotensi adalah menggunakan Uji Φ^2 untuk uji beda variabel yang berskala kategorial dan Uji t-tidak berpasangan atau uji Mann-Whitney untuk variabel yang berskala kontinyu.

Nilai p dianggap bermakna apabila $p < 0,05$ dengan 95% interval kepercayaan. Analisis menggunakan program *SPSS for Windows v. 15* (SPSS Inc., USA).

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Pada periode penelitian di Bangsal Bersalin RSUP Dr. Kariadi Semarang dijumpai 30 ibu hamil normotensi, 58 ibu hamil preeklampsia ringan dan 30 ibu hamil preeklampsia berat dalam waktu 4 bulan.

Karakteristik subjek penelitian ditampilkan pada Tabel 1. Tabel 1 menampilkan karakteristik subjek

penelitian. Pada Tabel 1 tampak bahwa umur ibu hamil dengan preeklampsia berat lebih muda secara bermakna dibanding dengan ibu hamil normotensi ($p=0,001$). Berdasarkan kategori umur tampak kategori usia > 35 lebih banyak dijumpai pada kelompok preeklampsia berat, sedangkan kategori umur 19 - 35 tahun lebih banyak dijumpai kelompok normotensi, secara statistik perbedaan tersebut adalah bermakna.

Tabel 1 juga menunjukkan bahwa kategori primipara lebih banyak dijumpai pada kelompok normotensi dibanding preeklampsia berat, sebaliknya kelompok multipara dan grande multipara lebih banyak dijumpai pada kelompok preeklampsia berat dibanding normotensi, secara statistik perbedaan distribusi kategori umur tersebut adalah bermakna. Kejadian abortus lebih banyak dijumpai pada kelompok preeklampsia berat dibanding kelompok normotensi, akan tetapi perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ($p=0,4$). Data pada Tabel 1 juga menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada umur kehamilan kelompok preeklampsia berat dibanding normotensi ($p=0,9$).

Data pada Tabel 2 menunjukkan hasil pengukuran suhu tubuh dan tekanan darah pada kelompok penelitian. Data pada Tabel 2 menunjukkan bahwa suhu kedua kelompok pada batas normal dan tidak ada perbedaan yang bermakna antara suhu tubuh

Tabel 1. Karakteristik ibu hamil normotensi dan preeklampsia berat di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Karakteristik Ibu Hamil	Kelompok				p
	Normotensi		Preeklampsia berat		
	Rerata (SB)	n (%)	Rerata (SB)	n (%)	
Umur	34,9 (5,0)		29,7 (6,7)		0,001*
Kategori umur (tahun)					
• → ≤ 18		0 (0,0)		0 (0,0)	
• → 19 - 35		23 (76,7)		16 (53,3)	
• → > 35		7 (23,3)		14 (46,7)	0,05§
Gravida					
• → 1		16 (53,3)		6 (20,0)	
• → 2 - 5		14 (46,8)		22 (73,3)	
• → > 5		0 (0,0)		2 (6,8)	0,01§
Paritas					
• → 0		18 (60,0)		8 (26,7)	
• → 1		4 (13,3)		7 (23,3)	
• → 2 - 5		8 (26,7)		13 (43,3)	
• → > 5		0 (0,0)		2 (6,7)	0,05§
Abortus					
• → 0		28 (93,3)		26 (86,7)	
• → ≥ 1x		2 (6,7)		4 (13,3)	0,4§
Umur kehamilan	37,1 (4,09)		36,9 (3,79)		0,9¶

* Uji t-tidak berpasangan

§ Uji χ^2

¶ Uji Mann-Whitney

Tabel 2. Suhu tubuh, tekanan darah ibu hamil normotensi dan preeklampsia berat di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Karakteristik Ibu Hamil	Kelompok		p
	Normotensi Rerata (SB)	Preeklampsia berat Rerata (SB)	
Suhu tubuh	37,0 (0,18)	37,1 (0,13)	0,1 [¶]
Tekanan darah			
• → Sistolik	115,0 (7,31)	174,7 (13,830)	†
• → Diastolik	72,0 (6,64)	111,0 (8,45)	†

¶ Uji Mann-Whitney

† Tidak dilakukan uji statistik

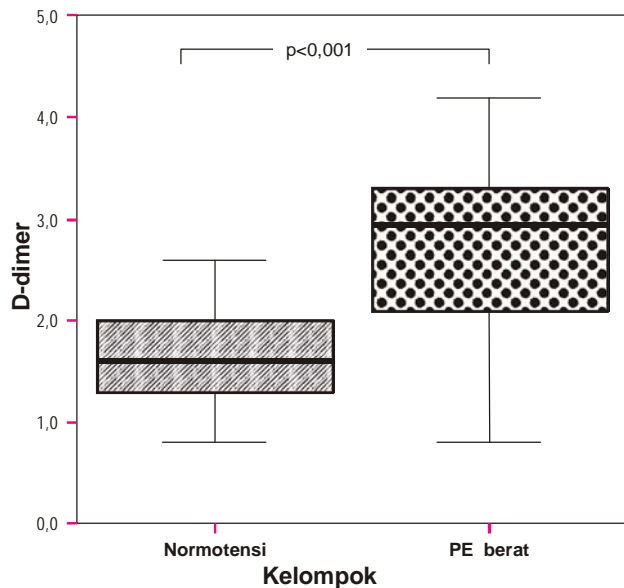
kedua kelompok. Tabel 2 menunjukkan bahwa tekanan sistolik dan diastolik penderita preeklampsia berat lebih tinggi dibanding ibu hamil normotensi.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan laboratorium darah pada ibu hamil normotensi dan preeklampsia berat di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Hasil Pemeriksaan Laboratorium	Kelompok		p
	Normotensi Rerata (SB)	Preeklampsia berat Rerata (SB)	
Lekosit (sel/mm ³)	10.182,7 (2.526,64)	11.313,0 (3.229,65)	0,2*
Trombosit (sel/mm ³)	209.800,0 (38.939,74)	217.033,3 (48.392,42)	0,6*
SGOT	22,5 (5,31)	26,4 (13,98)	0,5*
SGPT	28,9 (3,65)	32,0 (13,54)	0,6*
D-Dimer (g/ml)	1,7 (0,51)	2,7 (1,07)	< 0,001*

§ Uji t-tidak berpasangan

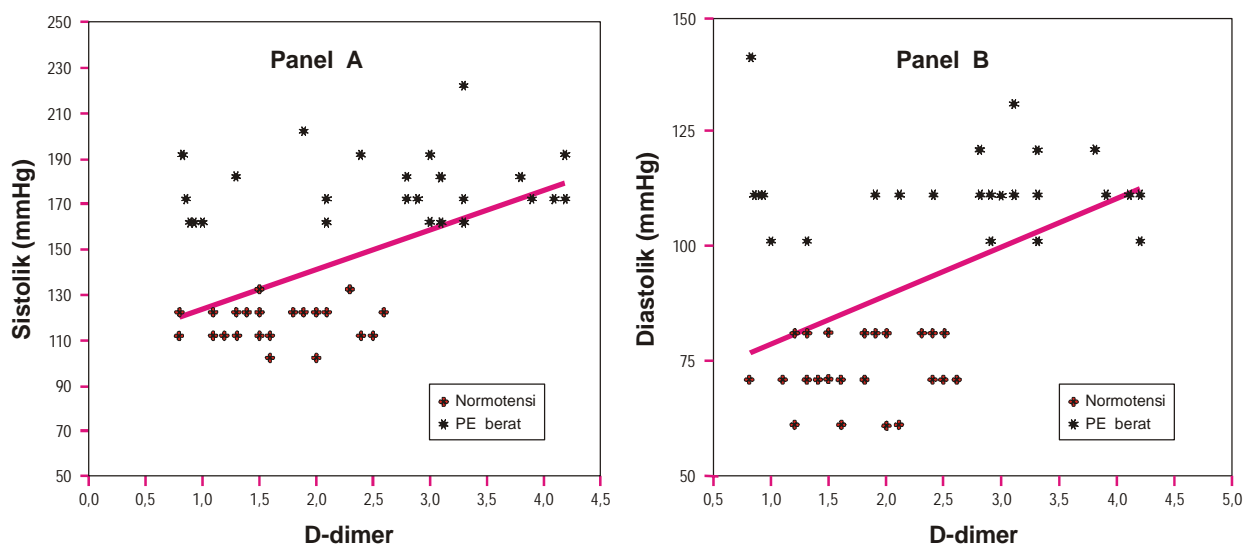
* Uji Mann-Whitney

**Gambar 3.** Kadar D-dimer (µg/ml) pada perempuan hamil normotensi dan preeklampsia berat di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Hasil pemeriksaan laboratorium darah ditampilkan pada Tabel 3. Data pada Tabel 3 menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada kadar Hb, jumlah lekosit, trombosit, kadar SGOT dan kadar SGPT antara ibu hamil normotensi dengan preeklampsia berat. Data pada Tabel 3 menunjukkan bahwa kadar D-dimer ibu dengan preeklampsia berat lebih tinggi secara bermakna dibanding ibu hamil normotensi.

Perbedaan kadar D-dimer pada kedua kelompok penelitian ditampilkan pada Gambar 3.

Hubungan antara tekanan darah dengan kadar D-dimer ditampilkan pada Gambar 4.

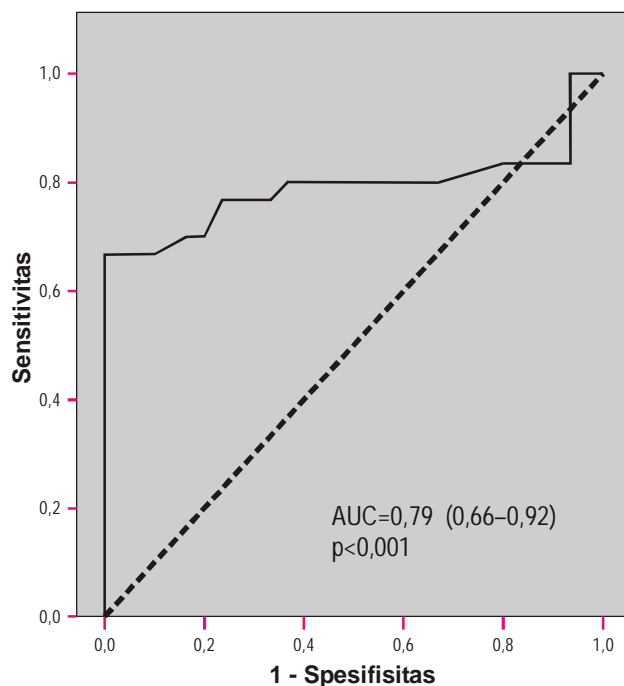
**Gambar 4.** Diagram sebar hubungan antara tekanan sistolik (panel A) dan tekanan diastolik (panel B) dengan kadar D-dimer darah pada ibu hamil dengan normotensi (♦) dan pada ibu hamil dengan preeklampsia berat (*) di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Gambar 4 menunjukkan bahwa ada korelasi positif antara kadar D-dimer dengan tekanan sistolik maupun diastolik. Hasil analisis dengan uji korelasi Spearman menunjukkan adanya korelasi positif derajat sedang yang bermakna antara kadar D-dimer dengan tekanan sistolik dan diastolik. Nilai koefisien korelasi ditampilkan pada Tabel 5.

Tabel 5. Koefisien korelasi antara kadar D-dimer dengan tekanan sistolik dan diastolik pada ibu hamil dengan normotensi dan preeklampsia berat di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Tekanan Darah	Koefisien		p*
	Korelasi	Korelasi	
Sistolik	(+) 0,5	Sedang	< 0,001
Diastolik	(+) 0,5	Sedang	< 0,001

* Uji korelasi Spearman



Gambar 5. Analisis ROC kadar D-dimer sebagai penanda untuk preeklampsia berat.

Data pada Gambar 5 menunjukkan bahwa luas area di bawah kurva (*area under the curve*=AUC).

Kadar D-dimer sebagai penanda preeklampsia berat adalah 0,79 (95% CI=0,66 s/d 0,92; $p<0,001$) yang berarti kadar D-dimer sebagai penanda preeklampsia berat akan memberikan hasil yang benar sebesar 79%. Hasil analisis juga menunjukkan bahwa *cut-off-point* yang paling optimal kadar D-dimer untuk penanda preeklampsia berat adalah

1,85 $\mu\text{g/ml}$ dengan sensitivitas 80% dan 1-spesifisitas adalah 36,7%. Hal ini berarti dengan *cut-off-point* 1,85 $\mu\text{g/ml}$ tersebut 80% kasus preeklampsia berat dapat didiagnosis dengan benar akan tetapi sebanyak 36,7% kasus yang bukan preeklampsia berat akan terdiagnosis sebagai preeklampsia berat. Berdasarkan hasil tersebut kadar D-dimer dikategorikan menjadi kurang dari 1,9 $\mu\text{g/ml}$ dan sama atau lebih dari 1,9 $\mu\text{g/ml}$. Hasil analisis tabel silang antara kategori kadar D-dimer dengan kelompok penelitian ditampilkan pada Tabel 6. Data pada Tabel 6 menunjukkan bahwa hasil uji diagnostik menunjukkan ada perbedaan yang bermakna distribusi kategori D-dimer pada ibu hamil preeklampsia berat dibanding normotensi ($p=0,001$).

Tabel 6. Tabel silang kategori kadar D-dimer pada ibu hamil dengan normotensi dan preeklampsia berat di RS Dr. Kariadi Semarang.

Kategori D-dimer	Kelompok	
	Normotensi n (%)	PE berat n (%)
< 1,9 $\mu\text{g/ml}$	19 (31,7%)	6 (10,0%)
\geq 1,9 $\mu\text{g/ml}$	11 (18,3%)	24 (40,0%)
$\chi^2 = 11.589$	Df = 1	p = 0,001
Sensitivitas	= 80% (95% CI* = 65,7 s/d 94,3%)	
Spesifisitas	= 63,3% (95% CI = 46,5 s/d 71,2%)	
Nilai Duga Positif	= 68,6 (95% CI = 53,2 s/d 83,9%)	
Nilai Duga Negatif	= 76,0 (95% CI = 59,3 s/d 92,7%)	
Rasio Prevalensi	= 2,86 (95% CI = 56,1 s/d 82,7%)	

*CI= Confidence Interval

Hasil uji diagnostik menunjukkan sensitivitas adalah 80% dan spesifisitas adalah 63,3%. Hal ini berarti dengan kategori D-dimer \geq 1,9 $\mu\text{g/ml}$ sebanyak 80% kasus preeklampsia berat dapat diketahui secara akurat pada kasus yang benar-benar preeklampsia berat dan sebanyak 63,3% diketahui secara pasti tidak menderita preeklampsia berat. Nilai duga positif juga hanya 68,6% yang berarti pasien yang didiagnosis positif preeklampsia berat berdasarkan kadar D-dimer yang benar-benar positif preeklampsia berat berdasarkan kriteria klinis hanya 68,6%. Sedangkan nilai duga negatif menunjukkan hanya 76,0%, yang berarti penderita yang dinyatakan bukan preeklampsia berat berdasarkan kadar D-dimer hanya 76,0% yang benar-benar tidak menderita preeklampsia berat berdasarkan kriteria klinis. Dari penelitian ini didapatkan rasio prevalensi 2,86 yang berarti dengan kategori D-dimer \geq 1,9 $\mu\text{g/ml}$, prevalensi terjadinya preeklampsia berat sebesar 2,86 kali.

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis di atas disimpulkan bahwa kadar D-dimer kurang spesifik untuk membedakan hamil preeklampsia berat dengan hamil normotensi dibandingkan dengan kriteria klinik.

RUJUKAN

- Cunningham FC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Williams Obstetrics. 22nd ed. New York: McGraw-Hill; 2005: 567-618
- Brandon JB, Amy EH, Nicholas CL, Harold EF, Edward EW. Hypertensive disorders in pregnancy. In: The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 183-94
- Hauth JC, Cunningham FG. Preeclampsia-eclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy (2nd ed). Stamford, CT: Appleton & Lange; 1999: 169-99
- Working Group on High Blood Pressure on Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: S1-S21
- Ramsay JE, Sattar N, Greer IA. Long-term implications of pre-eclampsia. In: Pre-eclampsia Current Perspectives on Management. Baker P.N., Kingdom J.C.P. (Eds). The Parthenon Publishing Group USA; 2004: 227-42
- Junaedi A, Soejoenoes A. Kematian maternal di RSUD Dr. Kariadi Semarang tahun 1991-1995. Naskah lengkap POGI Cabang Semarang. PIT POGI Padang 1996
- Anggorowati D, Hadisaputro H. Kejadian preeklampsia/eklampsia di RSUD tahun 1997-1999. Kumpulan makalah/ Kuliah utama. KOGI X Denpasar: POGI Cabang Semarang; 2000
- Wahdi, Suhartono A, Praptohardjo U. Kematian maternal di RSUD Dr. Kariadi Semarang tahun 1996-1998. Majalah Obstetri dan Ginekologi Indonesia. POGI. Jakarta. 2000: 65-70
- Reif CM. How to identify and manage preeclampsia. Women's Health in Primary Care. May 2003; 6(5): 235-43
- Mabie WC, Sibai BM. Hypertensive states of pregnancy. In: Decherney AH, Nathan L. Current Obstetric & Gynecologic. Diagnosis & treatment. 9th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2003: 338-53
- Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: Clinical and pathophysiologic considerations. Obstet Gynecol Surv 2002; 57(9): 598-613
- Shaver CD, Phelan ST, Beckmann CRB, Ling FW. Hypertensive disease and preeclampsia/eclampsia. In: Clinical Manual of Obstetrics. 2nd ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 1995: 368-84
- Suyono S, Waspadji S, Lesmana L, Alwi I, Setiati S, Sundaru H. Hemostasis normal. Dalam: Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi 3. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2001: 547-63
- Gilstrap LC, Ramin MS. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists 2002; 33: 159-67
- Warden M. Preeclampsia (toxemia of pregnancy). eMedicine 2003
- Zhou H, Chen R, Liu X. Determination of plasma D-dimer in patients with pregnancy induced hypertension. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 1997; 32: 347-9
- Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: S1-S22
- Hadisaputro H. Prediksi dan pencegahan preeklampsia-eklampsia. Dalam: Naskah lengkap simposium kemajuan obstetri 4. Rujukan dan kemajuan terkini di bidang obstetri. POGI cabang Semarang. Bag/SMF Obstetri Ginekologi FK Undip/RS dr. Kariadi Semarang, 2003: 65-77
- Angsar MD. Hypertension in pregnancy. Proposal for clinical practice guide line in Indonesia. Maternal-Fetal Study Group, Indonesian Society of Obstetrics and Gynecology; 2005
- Angsar MD, Wiknjastro G, Hariadi, Kristanto H, Hadisaputro H, Wibowo B. Pedoman pengelolaan hipertensi dalam kehamilan di Indonesia. Edisi 2. Batam; 2005: 13-9
- Reece EA, Hobbins JC, Mahoney MJ, Petrie RH. Hypertensive disease in pregnancy. In: Handbook of Medicine of The Fetus & Mother. 3rd ed. Philadelphia: The J.B. Lippincott Company; 1995: 344-58
- McKenzie S. Hypertension in pregnancy, preeclampsia and eclampsia. In: University of Iowa Family Practice Handbook. 4th ed. Iowa; 2001
- Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia Part 2: Experimental and genetic considerations. Obstet Gynecol Surv 2002; 57: 619-34
- Belo L, Santos-Silva A, Rumley A, Lowe G, Pereira-Leite L, Quintanilha A. Elevated tissue plasminogen activator as a potential marker of endothelial dysfunction in preeclampsia: correlation with proteinuria. Br J Obstet Gynaecol 2005; 109(11): 1250-5
- Miller FW, Hanretty PK. Placental development and physiology. In: Obstetrics Illustrated. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1997
- Baker PN, Kingdom JCP, Wareing M. Endothelium. In: Pre-eclampsia current perspectives on management. New York: Parthenon Publishing; 2004: 93-118
- Silver RM, Schwintzer B, McGregor JA. Interleukin-6 levels in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancies: preeclampsia, small for gestational age fetus, and premature labor. Am J Obstet Gynecol 1999; 169: 1101-5
- Benedetti A, Cadini AF, Ferrali M. Effects of diffusible products of peroxidation of rat liver microgonal lipid. Biochem J 1999; 180: 303-12
- El Salaky EM, Ahmed MI, El-Gharieb A, Taufik H. Newscope in angiogenesis : role of vascular endothelial growth factor (VEGF), NO, lipid peroxidation and vitamine E in the pathophysiology of pre-eclampsia among egyptian females. Clin Biochem 2001; 34: 323-9
- Nofia H, Serudji J. Perbandingan kadar malondialdehid (MDA) pasien preeklampsia berat dengan ibu hamil normal. Kumpulan makalah kuliah utama. KOGI XII POGI Cabang Padang, Jogjakarta 2003
- Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnant. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 975-80
- Suryohusodo P. Oksidan, anti oksidan, dan radikal bebas. Dalam: Makalah simposium dampak negatif radikal bebas

- pada organ tubuh dan manfaat antioksidan. Panitia Indonesia Emas dan Dies Natalis XLI Fakultas Kedokteran UNAIR. Surabaya: 1995
33. Robert MJ, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI working group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertension* 2003; 41: 437-45
 34. What does the D-dimer test result mean. Available from: URL: <http://www.labtestonline.org/understanding-D-dimer-analytest/pt/glance.html>.
 35. Mark G. Coagulation predicts pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 495-500
 36. Thrombosis and Transglutaminase. Available from: URL: <http://cancer.duke.edu/ttrl/basicscience.asp>.
 37. D-dimer and high molecular weight fibrin degradation products. Available from: URL: <http://www.hytest.fi/index.php>.
 38. Jeffrey AK, Ginger WW, Jackeline HN. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clinical Chemistry* 2005; 51: 825-9
 39. Wakai A, Glesson A, Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. *Emergency Medicine Journal* 2003; 319-25
 40. D-dimer advantages. Available from: URL: <http://www.agen.com.au/d-dimer/advantages.htm>
 41. How Reliable is Laboratory Testing? Available from: URL: <http://www.labtestonline.org/lab/D-dimer/labquality.html>.
 42. Hadisaputro H. Tromboemboli di bidang obstetri. Dalam: 2nd Symposium of INASTH. Venous thromboembolism and thrombosis in special organs. Bagian Hematologi-Onkologi Medik. FK Undip/RS Dr. Kariadi Semarang, 2003: 1-19
 43. Kristanto H, Hadisaputro H, Soejoenoes A. Tromboemboli di bidang obstetri. Dalam: Naskah lengkap Kongres dan Temu Ilmiah Nasional III. Perhimpunan Mikologi Kedokteran Indonesia. Semarang, 2004: 51-65
 44. Heilmann L, Rath W, Pollow K. Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemostas* 2007; 13: 285-91
 45. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. *Obs Gyn* 1993; 81: 235-8
 46. Trofatter KFJ, Howell ML, Breber CS, Hage ML. Use of the fibrin D-dimer in screening for coagulation abnormalities in preeclampsia. *Obs Gyn* 1989; 73: 435-40
 47. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem* 2005; 51: 825-9
 48. Kobayashi T, Terao T. Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. Study of two parameters: thrombin-antithrombin III complex and D-dimers. *Gynecol Obstet Invest.* 1987; 24: 170-8
 49. Bravo-Topete EG, Morales-Esquivel JG, Briones-Vega CG, Leon-Ponce MD, Briones-Garduño JC. Dímero D en preeclampsia-eclampsia. *Cir Ciruj* 2002; 70: 98-101
 50. Kobayashi T, Kazuhiro Sumimoto K, Naoki Tokunaga N, Sugimura M, Nishiguchi T, Kanayama N, Terao T. Coagulation Index to Distinguish Severe Preeclampsia from Normal Pregnancy. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 495-500
 51. Suzuki S, Gejyo F, Ogino S, Maruyama Y, Ueno M, Nishi S, Kimura H, Arakawa M. Postpartum renal lesions in women with pre-eclampsia. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2488-93
 52. Estelles A, Gilabert J, Aznar J, Loskutoff DJ, Schleef RR. Changes in plasma levels of type 1 and type 2 plasminogen activator inhibitors in normal pregnancy and in patients with severe preeclampsia. *Blood* 1989; 74: 1332-8